

SALUTE E BENESSERE IN OTTICA DI MEDICINA DI GENERE : STATO DELL'ARTE

SALUTE DELLA DONNA : L'IMPORTANZA DELLA TIROIDE

Dr.ssa Gianola Daniela

Membro della Commissione della Medicina di Genere
Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Bergamo
Bergamo 12 Ottobre 2024

ENDOCRINOPATIE E GENERE

- E' noto che molte malattie presentano differenze di genere .
- Differenze che possiamo riscontrare nell' epidemiologia, nelle manifestazioni cliniche , nel decorso della malattia e nella differente risposta terapeutica .
- Ciò ha come conseguenza che spesso, anche i criteri diagnostici ,possono differire tra i 2 generi.
- Tra le discipline mediche, l'ENDOCRINOLOGIA è sicuramente una branca della medicina, che rientra, a maggior diritto, nelle tematiche della medicina di genere.

ENDOCRINOPATIE e GENERE

Le più frequenti Endocrinopatie che mostrano differenze di genere sono:

- **Patologie della tiroide**
 - **Osteoporosi**
- **Patologie ipofisarie**
 - **Diabete Mellito**
- **Sindrome metabolica**

TIROIDE E GENERE

- Malattie della tiroide nel genere femminile in generale , a **qualunque eta' della vita**
- Malattie della tiroide nel periodo della **ricerca di gravidanza**
- Malattie della tiroide in gravidanza
- Malattie della tiroide nel **post – partum**

TIROIDE E GENERE

EPIDEMIOLOGIA delle patologie tiroidee

- **5/8** volte più frequenti nel genere femminile
- **1 donna su 8** , nel corso della vita , va incontro a una patologia tiroidea
- Il **5-8 %** delle donne sviluppa una patologia della tiroide entro 6/12 mesi dal parto
- L'incidenza della patologia tiroidea cresce progressivamente con l'aumentare dell'età , con **massima diffusione tra i 55/65 anni di vita**
- **In qualunque età della vita sono più frequenti nel genere femminile rispetto al maschile .**

TIROIDE / GENERE / SISTEMA IMMUNITARIO

- Alcune patologie tiroidee riconoscono un'eziopatogenesi correlata ad un'alterazione del sistema immunitario
- Formazione di auto anticorpi diretti contro i tireociti con attività stimolante (**Malattia di Basedow o Ipertiroidismo autoimmune**) o inibitoria (**Tiroidite cronica autoimmune di Hashimoto**)
- Evidenza di maggiore predisposizione del genere femminile ad andare incontro a malattie autoimmuni e di conseguenza a malattie della tiroide

Prevalenza di altri autoanticorpi

Organo-specifici

Anti-cellule parietali gastriche 10-20%

Anti-fattore intrinseco 1-2%

Anti-insula pancreatica (ICA) 2-3%

Anti-GAD65 (Hashimoto) 3-5%

(Basedow) 10-12%

Anti-surrene 1-2%

Anti-transglutaminasi 2-3%

Non-organo-specifici

ANA 34-75%

Anti-DNA nativo 13%

Reuma-test 1-2%

Anti-mitocondrio 1-2%

TIROIDE e GENERE

ALTERAZIONI DI FUNZIONALITA' ----- IPERTIROIDISMO / TIREOTOSSICOSI

IPOTIROIDISMO

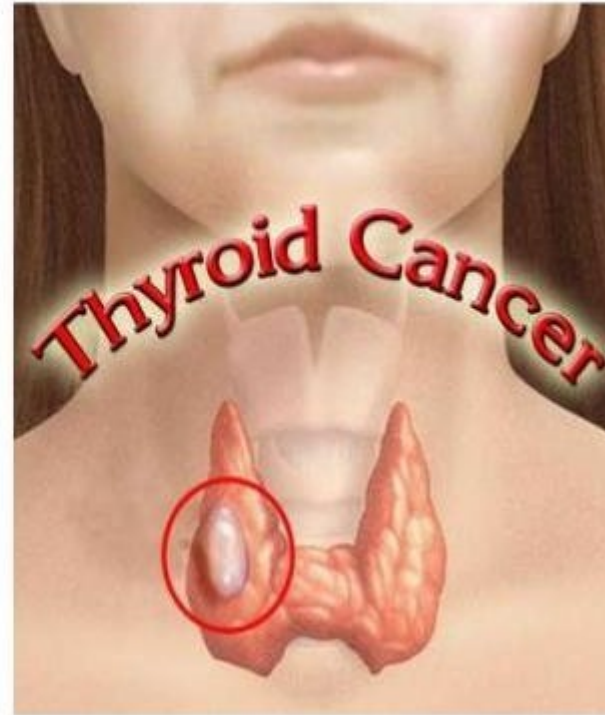
DISTIROIDISMO

**ALTERAZIONI DI STRUTTURA -----GOZZO / STRUMA ----- UNINODULARE
PLURINODULARE**

NEOPLASIE -----BENIGNE /MALIGNI

Thyroid Cancer

- Most common endocrine neoplasm.
- Mostly occur in younger age and in women expose to radiations.



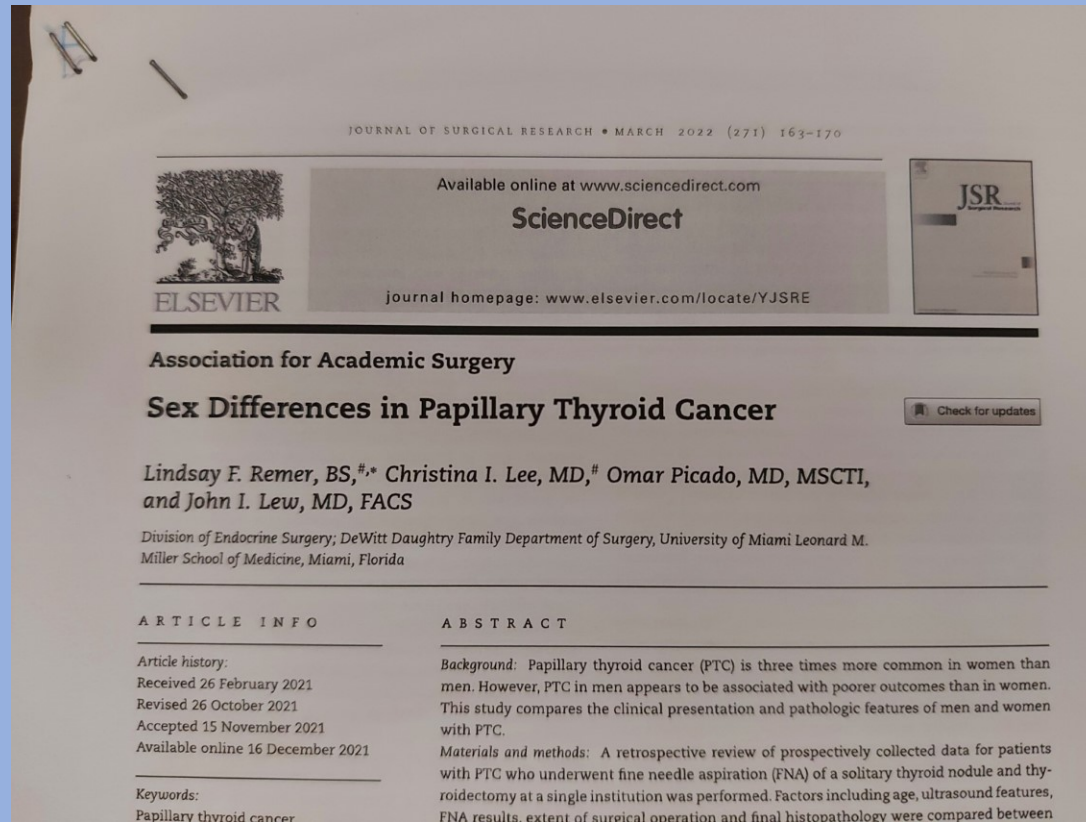
NEOPLASIE TIROIDEE E GENERE

CARCINOMA PAPILLARE

- 85% delle neoplasie della tiroide
- 3 volte più frequente nel genere femminile , ma prognosi migliore rispetto al genere maschile
- Diametro del tumore alla diagnosi > a 1 cm , > eta', diagnosi più tardiva e > rischio di metastasi
- Fattori di rischio : sesso / familiarità / esposizione a radiazioni

NEOPLASIE TIROIDEE E GENERE

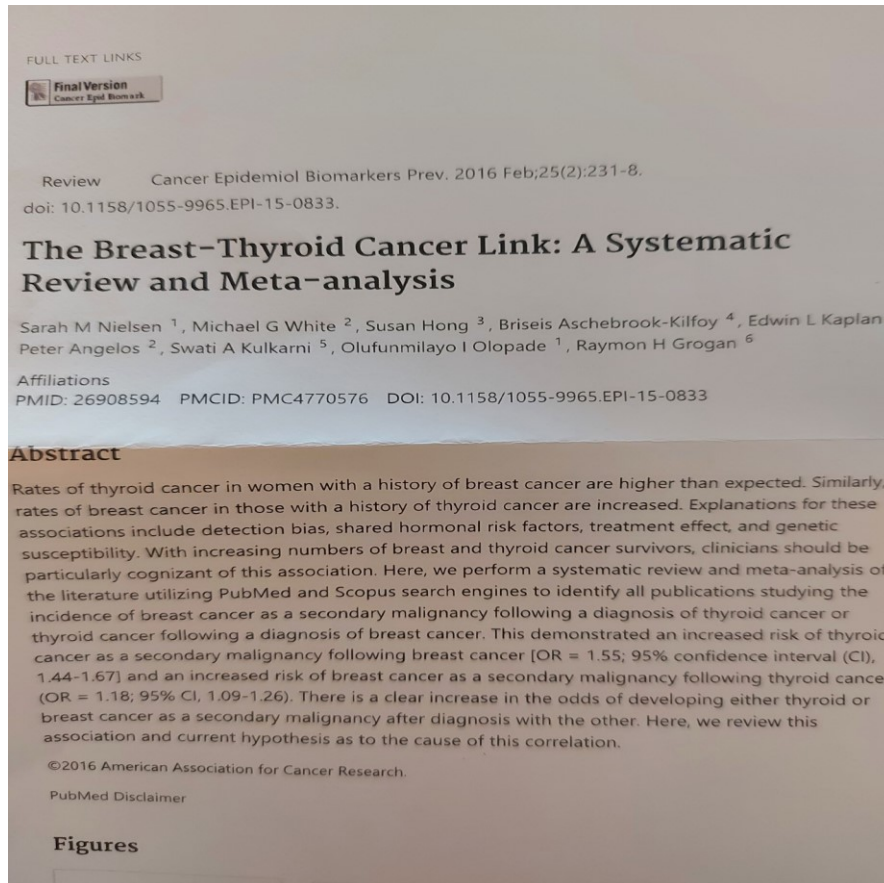
CARCINOMA PAPILLARE



- 1854 pazienti
- Genere femminile :K papillare tiroide 7°posto
- Genere maschile :K papillare tiroide 15°posto
- > frequenza nella donna in età fertile
ruolo degli estrogeni ??????

NEOPLASIE TIROIDEE E GENERE

CANCRO DEL SENO E DELLA TIROIDE :UN LEGAME STRETTO



- **Chi sopravvive a un tumore della mammella ha un rischio > di avere un cancro della tiroide e viceversa**

Il rischio di sviluppare un tumore della **tiroide** dopo quello della **mammella** e del **55%** più elevato della norma

Il rischio di sviluppare un tumore alla **mammella** dopo quello della **tiroide** e del **18%** più elevato della norma

Per quanto riguarda il tumore della tiroide, il meccanismo patogenetico degli estrogeni non è ancora completamente chiarito .

Verosimile azione non diretta sui tireociti , ma mediata dall'asse GH/IGF-1

TIREOTOSSICOSI e IPERTIROIDISMO

Tireotossicosi e Iperertiroidismo

- **TIREOTOSSICOSI** è una condizione caratterizzata da un eccesso di ormoni tiroidei circolanti e si associa ad un quadro clinico legato ai loro effetti a livello tissutale.
- **IPERTIROIDISMO** definisce quelle forme di tireotossicosi in cui l'eccesso di ormoni tiroidei in circolo deriva da una effettiva iperproduzione ormonale da parte della ghiandola tiroide.

Pertanto si distinguono forme di **tireotossicosi associate ad ipertiroidismo** da forme **di tireotossicosi in cui non vi è ipertiroidismo**

EZIOLOGIA delle VARIE FORME di TIREOTOSSICOSI

TIREOTOSSICOSI con IPERTIROIDISMO

FORME PRIMITIVE

Morbo di Basedow

Adenoma di Plummer o GMN tossico

Farmaci contenenti iodio

FORME SECONDARIE

Aumentata secrezione di TSH (TSH-omi)

Resistenza agli ormoni tiroidei circolanti

Aumentata produzione di beta-hCG

Ipertiroidismo congenito non autoimmune

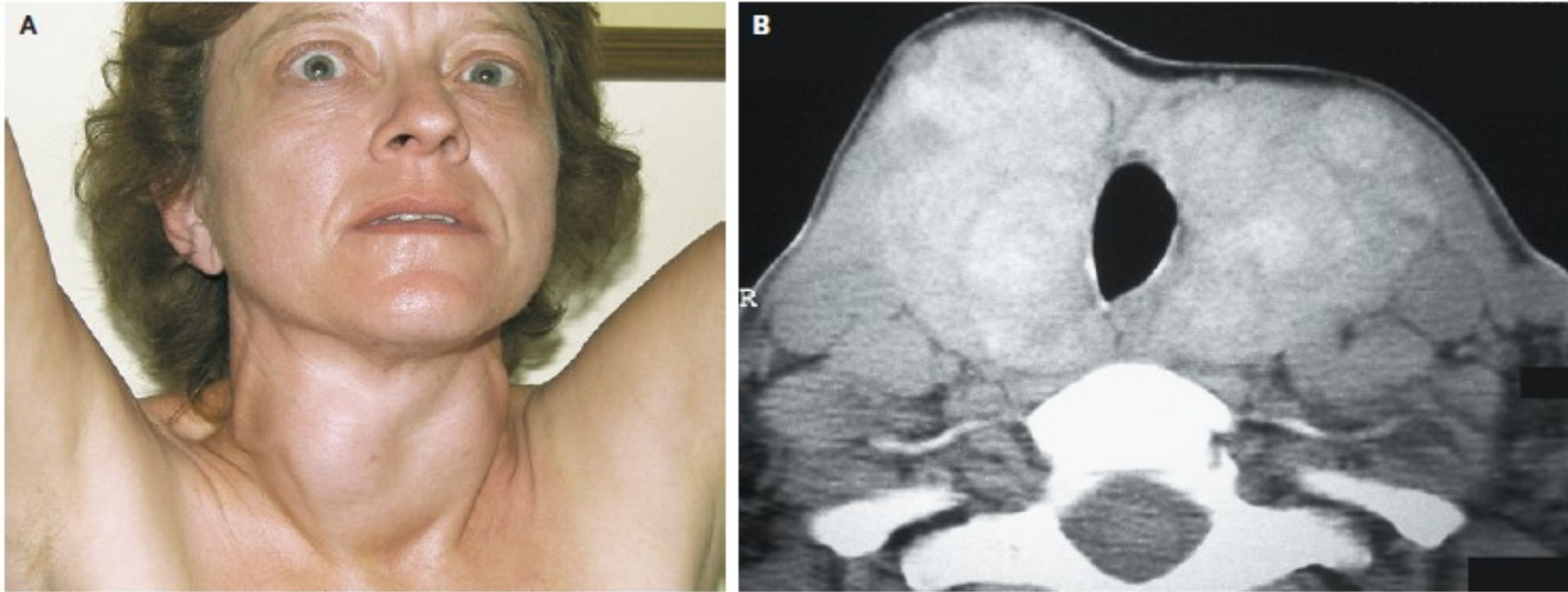
TIREOTOSSICOSI senza IPERTIROIDISMO

Aumentata liberazione per distruzione (Tiroidite subacuta, Hashitossicosi, **tiroidite post-partum**, tiroidite attinica, tireotossicosi da amiodarone di tipo 2)

Assunzione esterna di ormoni tiroidei o tireotossicosi factitia

Tessuto tiroideo ectopico (struma ovarii, metastasi funzionanti di carcinoma tiroideo differenziato)

Morbo di Flajani-Basedow-Graves (1)

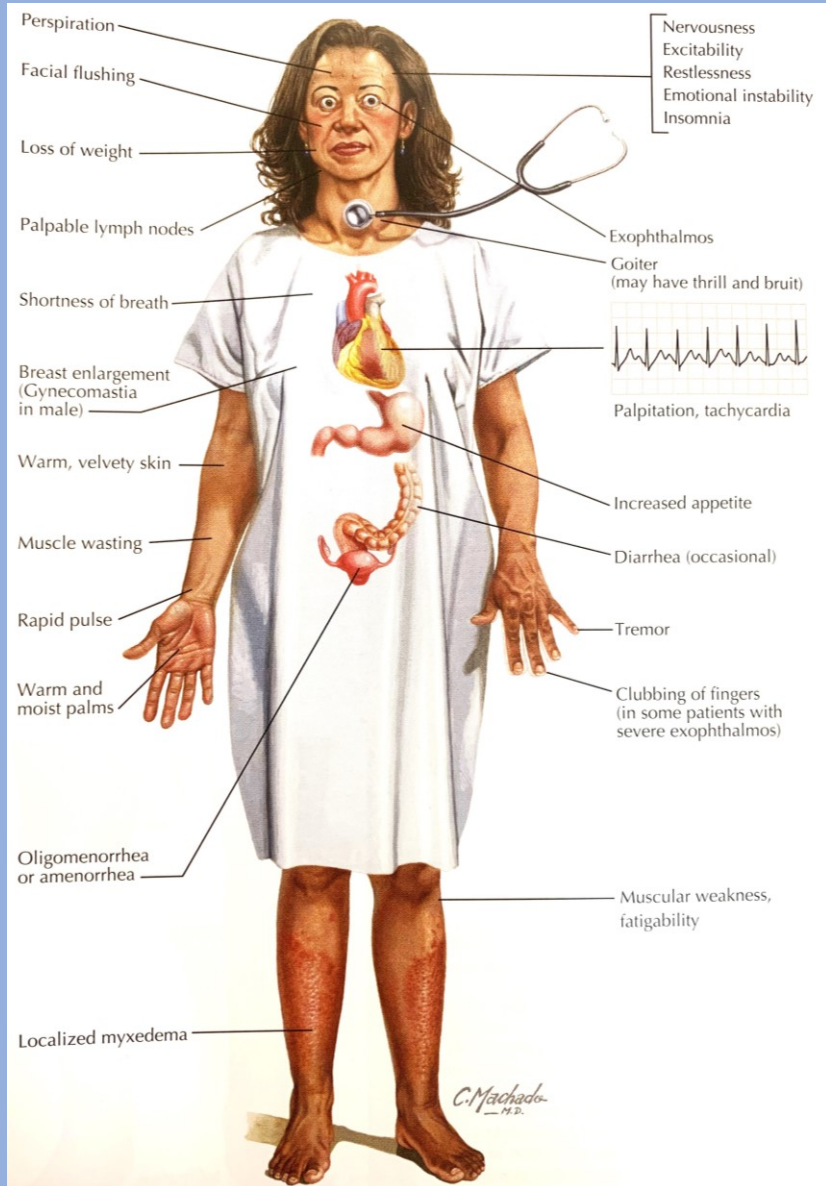


TIREOTOSSICOSI da IPERTIROIDISMO
GOZZO
OFTALMOPATIA

Morbo di Flajani-Basedow-Graves (2)

- Iper-tiroidismo su base autoimmune, legata all'infiltrazione linfocitaria della tiroide con produzione di **Ab anti recettori TSH**, che legano con effetto stimolatorio il recettore del TSH con stimolazione della cellula tiroidea, iperproduzione ormonale e aumento di volume della tiroide
- **Iper-tiroidismo** quasi sempre presente, **gozzo** 50% dei pazienti, **orbitopatia** 25-50% dei pazienti, **dermatopatia** 5% dei pazienti
- La patogenesi dell'oftalmopatia può coinvolgere linfociti citotossici e anticorpi citotossici sensibilizzati contro un antigene comune presente nei fibroblasti dell'orbita, nei muscoli orbitari, nel tessuto tiroideo.
- Rischio di **altre malattie autoimmunitarie** (DM, anemia perniziosa, celiachia, miastenia grave, malattia Addison, Sjogren, LES, AR, TTP)
- Diagnosi: clinica (vedi segni e sintomi) + laboratorio **TSH soppresso, FT3 e FT4 elevati + Ab anti recettore TSH** (+/- indagini strumentali: ecografia e/o scintigrafia)

Tireotossicosi



Tiroide: gozzo

Cute: calda, umida, arrossata, capelli fragili e facili alla caduta.

Metabolismo: aumento della spesa metabolica, con aumento della termogenesi, dell'appetito e calo di peso

App cardiovascolare: tachicardia, vasodilatazione periferica, aumento della gittata e aumento della pressione arteriosa. Dispnea.

App gastrointestinale: diarrea

Sistema muscolo-scheletrico: astenia, scarsa tolleranza all'esercizio, aumento rischio di osteopenia, osteoporosi, fratture

Sistema nervoso: tremori, iperreflessia, nervosismo

Sistema riproduttivo: oligomenorrea

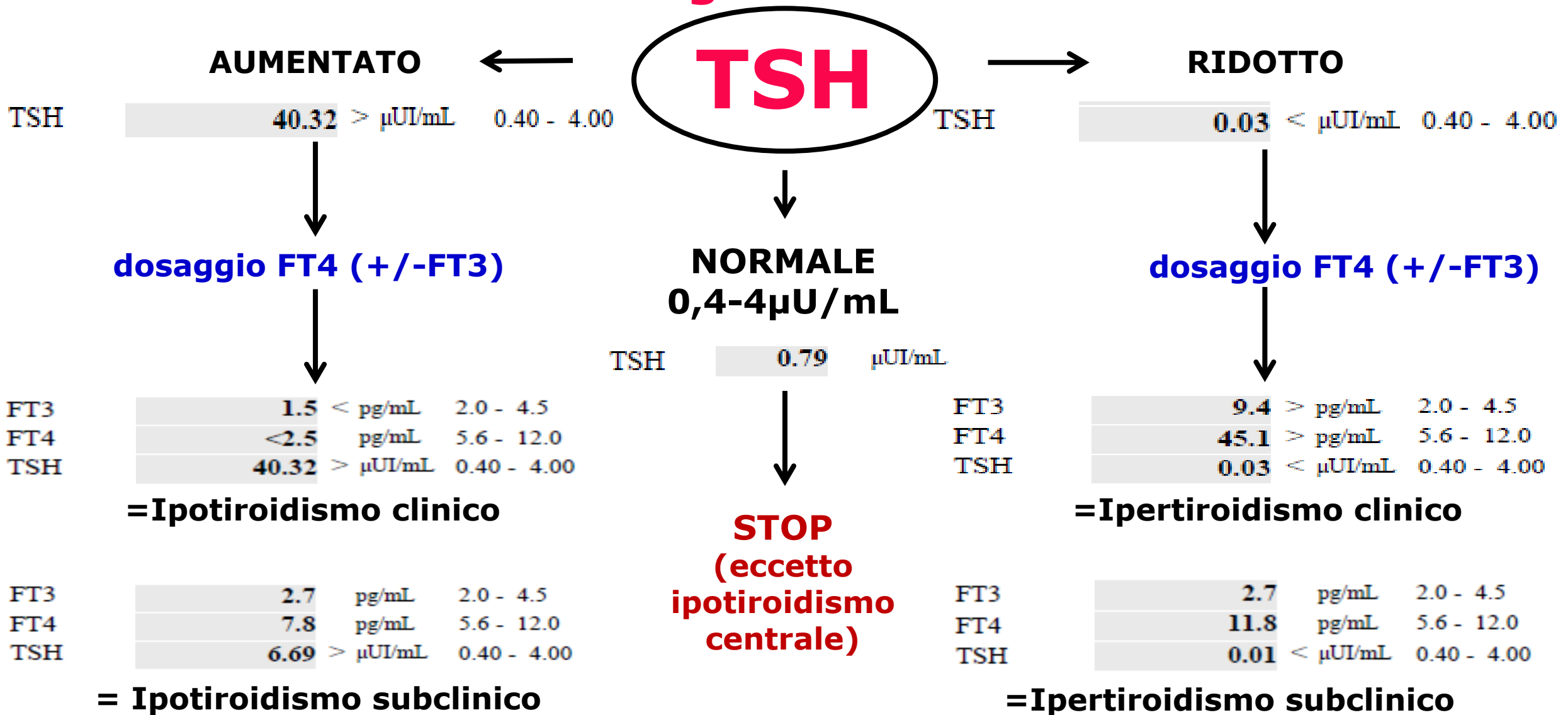
OFTALMOPATIA SOLO nel BASEDOW

Frequenza dei disturbi nel giovane e nell'anziano		
	Giovane	Anziano
Astenia	61-84%	27-56%
Nervosismo	42-99%	20-38%
Confusione	0%	8-52%
Sudorazione	39-95%	0-38%
Intolleranza al caldo	49-92%	0-63%
Diarrea	43%	18%
Palpitazioni	89%	36-63%
Aumento dell'appetito	38-61%	0-36%
Calo dell'appetito	4%	32-36%
Perdita di peso	29-85%	35-83%
Tachicardia	96-100%	28-71%
Tremori	84-97%	8-55%
Fibrillazione atriale	0-10%	0-60%
Gozzo	94-100%	24-63%





DOSAGGIO degli ORMONI TIROIDEI



Morbo di Flajani-Basedow-Graves (3)

Storia naturale variabile, **malattia capricciosa**. Ipertiroidismo persistente, ciclico (remissioni/ricadute con frequenza, intensità e durata variabile).

Wood et al. (JCI, 1979) hanno dimostrato che 1/3 pazienti con Morbo do Basedow diventa ipotiroideo dopo 20 anni di trattamento (per effetto dei TPOAb).

Pazienti con gozzi importanti, che richiedono > 10 mg metimazolo/die per tempi lunghi, elevati livelli di autoanticorpi hanno bassa probabilità di andare in remissione.

In generale, **si comincia con farmaci antitiroidei** (metimazolo e PTU) per raggiungere eutiroidismo, nel frattempo (primi mesi) si comincia a discutere con il paziente delle varie opzioni (chirurgia e terapia radiometabolica).

Vanno (subito) alla chirurgia pazienti che non tollerano il farmaco, pazienti con patologia nodulare associata, larghi gozzi, oftalmopatia severa, necessità di rapida stabilizzazione (cardiopatici, **età fertile**, [atleti?])

Morbo di Flajani-Basedow-Graves (4)

- Terapia: **farmaci anti-tiroidei** Tapazole (metimazolo) o Propiltiouracile + β -bloccante (Alternative alla terapia medica **radioiodio, oppure chirurgia tiroidea**)
- Metimazolo e PTU sono **tionamidi**, farmaci che interferiscono con l'azione delle TPO e l'organificazione dello iodio a livello tiroideo, con riduzione della sintesi ormoni tiroidei. Hanno anche un debole effetto antiimmunitario. Si comincia metimazolo 20 mg/die diviso in 2 somministrazioni. Effetti collaterali: reazioni cutanee, artralgie, sintomi GI, disgeusia. AGRANULOCITOSI. Aumento indici di colestasi. In caso di effetti collaterali o **primo trimestre di gravidanza si passa a PTU** (utilizzato come seconda linea di trattamento per epatiti fulminanti).
- **Beta-bloccante – propanololo**. I pazienti ipertiroidei hanno una aumentata sensibilità alle catecolamine. Come tutti i beta-bloccanti il propanololo blocca la risposta recettoriale alle catecolamine. Migliora tremori, palpitazioni, retrazione palpebrale, sudorazione. Inoltre, SOLO PROPANOLOLO blocca la conversione di T4 in T3 indipendentemente dall'effetto antiadrenergico.
- **Terapia oftalmopatia**: in prevenzione o se quadro lieve STOP FUMO, collorio lubrificante, selenio 1 cps/dì per 6 mesi. Quadro moderato-grave metilprednisolone ev 500 mg/1xsett x 6 settimane e poi 250 mg/1xsett per 6 settimane seguito da eventuale radioterapia orbitaria o chirurgia decompressiva



Hakaru Hashimoto

Hashimoto H:

Zur Kenntniss der lymphomatösen
Veränderung der Schilddrüse
(Struma lymphomatosa)
Arch Klin Chir 97:219, 1912

Graham A, McCullagh EP:
Atrophy and fibrosis with
lymphoid tissue in the
thyroid. Struma
lymphomatosa (Hashimoto).
Arch Surg 22:548, 1931

CLASSIFICAZIONE DELLE TIROIDITI

Tiroiditi con dolore:

Tiroiditi acute

**Batteriche-suppurative
RARISSIME**

Tiroiditi sub-acute

**Virali
FREQUENTI**

Associate a febbre, aumento degli indici di flogosi

Tiroiditi senza dolore:

Tiroiditi croniche

FREQUENTISSIME

Senza febbre, indici di flogosi nella norma o solo marginalmente alterati

Tiroiditi croniche

Le tiroiditi croniche sono caratterizzate da una cronica infiltrazione linfocitaria che spesso porta ad una progressiva ed irreversibile ipofunzione ghiandolare

Meno frequentemente la produzione di autoanticorpi diretti contro il recettore del TSH causa un quadro di ipertiroidismo (M.Basedow)

L'aspetto ecografico permette di confermare l'esistenza di una tiroidite cronica, in assenza di segni clinici di una forma acuta o subacuta (dolore alla regione anteriore del collo, febbre)

La presenza di autoanticorpi dimostra inequivocabilmente la natura autoimmune della tiroidite

Autoanticorpi nelle tiroiditi croniche autoimmuni

(Anti-microsomi tiroidei) non più utili

Anti-tireoperossidasi

Anti-tireoglobulina

Anti-recettore del TSH

Stimolanti o bloccanti

Anti- co-trasportatore sodio-iodio

Anti-T3, anti-T4

Anti-TSH

Frequenza di autoanticorpi anti-tiroide in popolazioni a diverso rischio

	%
Familiari di soggetti con tiroiditi autoimmuni	40-60
Pz. con malattie autoimmuni organo-specifiche	20-40
T1DM	20-25
LADA	25
Addison	50-60
Pz. con malattie autoimmuni non-organo specif.	10-20
Anomalie cromosomiche (Turner, Down etc..)	16-50
Orticaria cronica	10-15
Depressione endogena	20-30
Abortività singola o multipla	25-36
Soggetti sani	7
Femmine	12
Maschi	2

Epidemiologia

- Incidenza: 0,3-1,5 casi/1000/anno
- 8-10 volte più frequente nelle donne
- Picco di incidenza per età=30-50 D, 40-65 U
- Presenza di autoanticorpi circolanti anti-TPO (90%) ed anti TG (20-50%), raramente TRAb bloccanti
- Progressione verso ipotiroidismo=5%/anno in donne Abs positive e con TSH elevato
- Nella popolazione generale femminile:
 - Prevalenza per Abs + $\geq 10\%$ e per malattia $\geq 2\%$

(Negli uomini prevalenza pari ad 1/10)

Aspetti clinici

- Gozzo (100%): simmetrico, di consistenza aumentata, lobulare, mobile
- Decorso clinico *cronico* con peggioramento della funzione tiroidea in mesi o anni
- Funzione tiroidea: presentazione
 - Eutiroidismo
 - Ipotiroidismo franco o subclinico
 - Talora transitoria tireotossicosi (fase iniziale)

LE PATOLOGIE DELLA TIROIDE :

IPOTIROIDISMO SINTOMATOLOGIA

Astenia	Bradycardia	Intolleranza al freddo	Aumento di peso	Sonnolenza
Stipsi	Cute secca e perdita dei capelli	Dolori articolari e muscolari	Ciclo mestruale irregolare	Rallentamento dei riflessi , della ideazione del pensiero
	Deficit di memoria e di concentrazione	Alterazione del tono dell'umore con instabilità emotiva	Elevati livelli plasmatici di colesterolo	

LE PATOLOGIE DELLA TIROIDE : IPOTIROIDISMO DIAGNOSI

Dosaggio degli ormoni tiroidei FT3 e FT4

Dosaggio di TSH

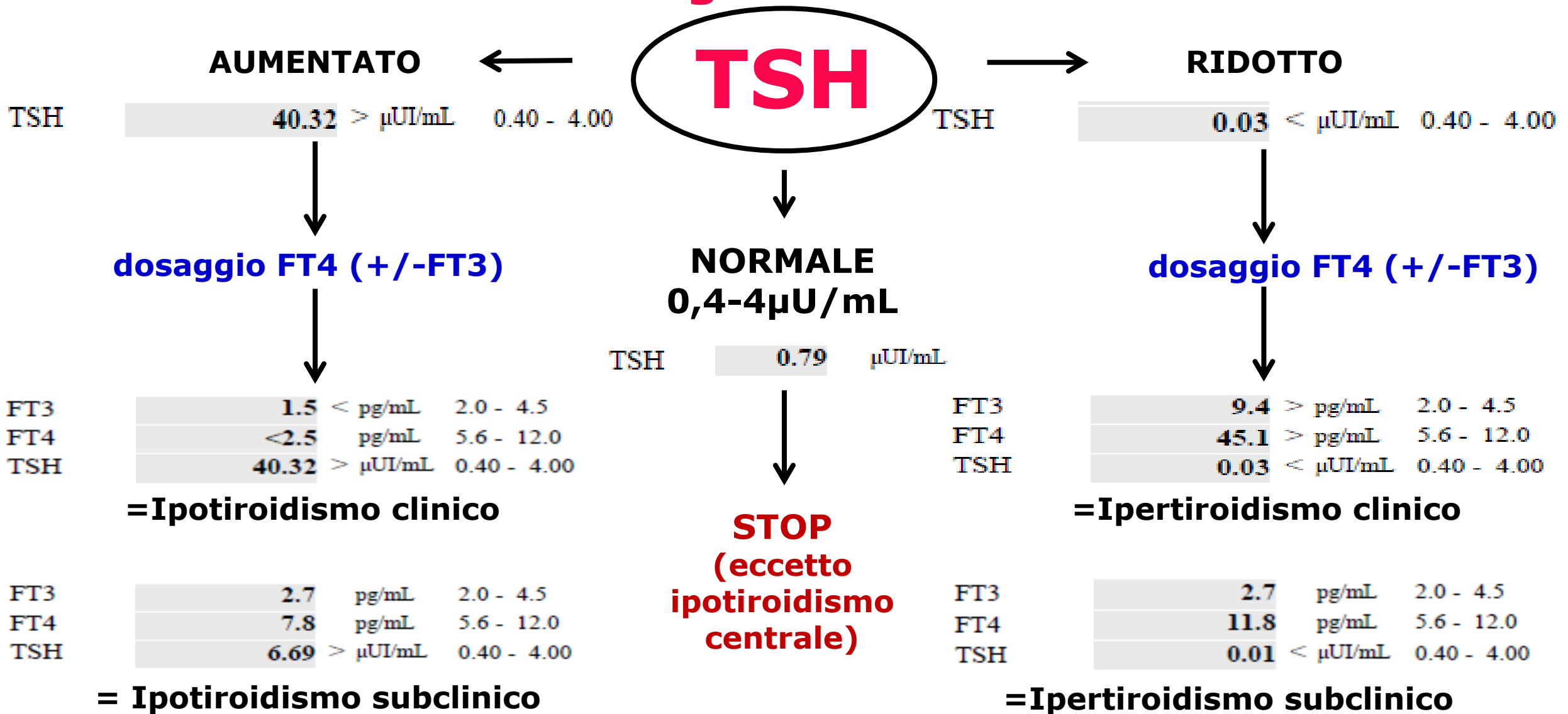
Dosaggio degli Anticorpi Anti – tireoglobulina AbTG

Dosaggio degli Anticorpi Anti – tireoperossidasi AbTPO

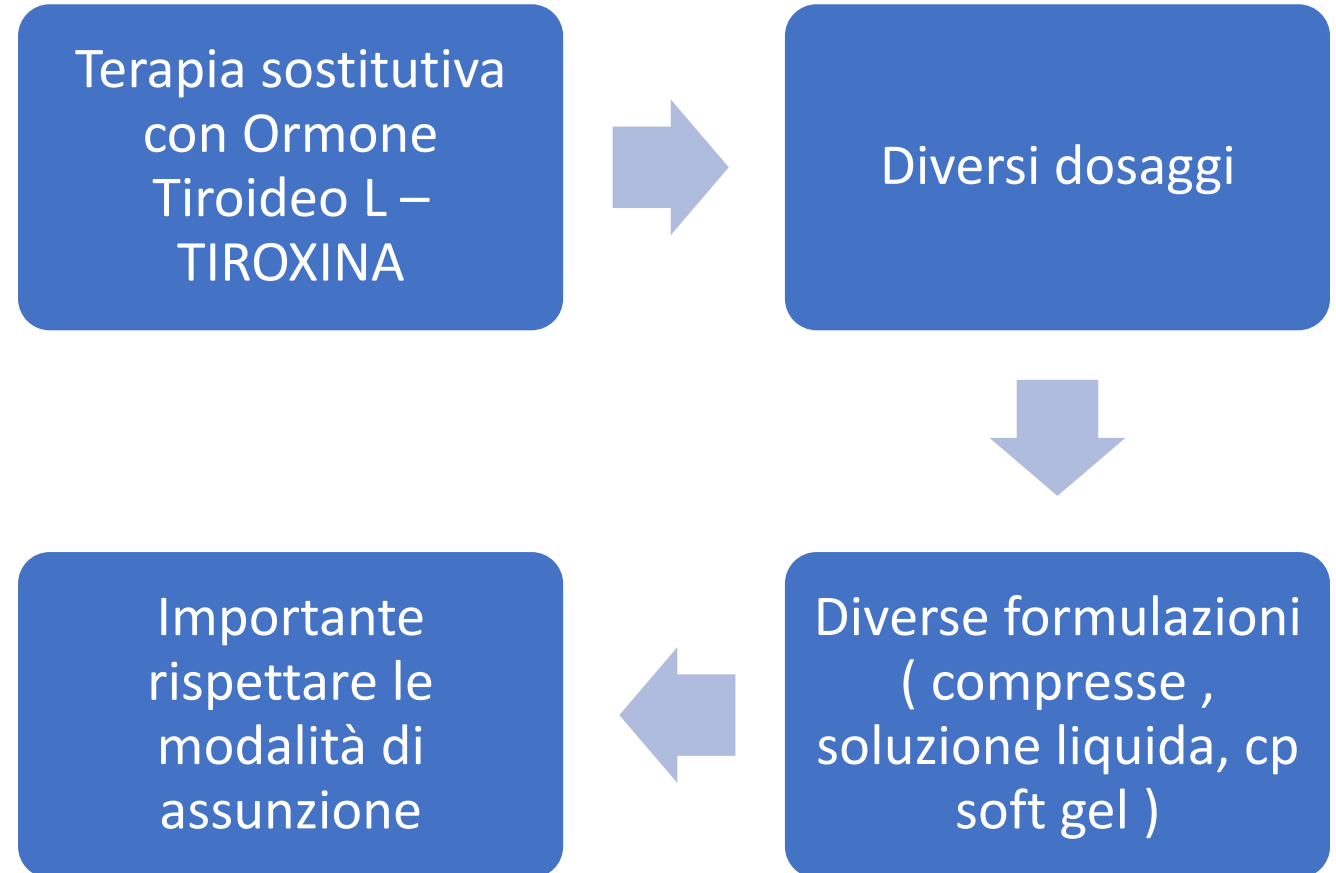
Dosaggio dei lipidi ematici (colesterolo e trigliceridi)

Ecografia tiroidea

DOSAGGIO degli ORMONI TIROIDEI



LE PATOLOGIE DELLA TIROIDE : IPOTIROIDISMO TERAPIA



Controllare la
tiroide
in GRAVIDANZA
ma anche prima...





L'endometrio e il trofoblasto presentano recettori per gli ormoni tiroidei e per il TSH



Van den Boogard E. et al. Hum Reprod Update 2011

Gli ormoni tiroidei sono coinvolti nella maggior parte delle fasi della riproduzione: dalla follicologenesi alla placentazione.



Autoimmunità anti-tiroidea

E' la patologia autoimmune piu' frequente; interessa 5–20% delle donne in età fertile.

Rappresenta la principale causa di disfunzione tiroidea.

Autoimmunità anti-tiroidea

Maggiore prevalenza in donne affette da endometriosi e sindrome dell'ovaio policistico.

Iperitiroidismo

La prevalenza di Iperitiroidismo in donne con storia d' Infertilità primaria o secondaria varia dallo 2.3% al 5.8%

Joshi JV et al. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. J Postgrad Med 1993;39:137-41.

Poppe K, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. Thyroid 2002;12:997-1001.



Iperteroidismo

Disturbi del ciclo

2.5



Piu' frequenti rispetto
alla popolazione
generale

Iperteroidismo

TABLE 1

Menstrual disturbance in 46 thyrotoxic female patients and 18 normal controls.

Type of menstrual disturbance	Thyrotoxic patients		Normal controls	
	n	%	n	%
Hypomenorrhea	24	52.0	3	16.5
Polymenorrhea	15	32.5	1	5.5
Oligomenorrhea	5	11.0	12	67.0
Hypermenorrhea	2	4.5	2	11.0

Disturbi del ciclo  21.5%

Krassas GE et al. Thyroid Disease and female reproduction. Fert Steril 2000

Iper tiroidismo



Fondamentale trattarlo prima di ricercare una gravidanza.

Utilizzo di un sistema contraccettivo se necessaria una terapia con I^{131}



La dose media di I radioattivo impiegata per il trattamento dell'ipertiroidismo *NON COMPROMETTE* la funzione ovarica.

E' comunque preferibile per una sicurezza teratogenica non ricercare un bimbo prima di **4 mesi** dalla sospensione della cura.

Unuane D. et al. Endocrine disorders & female infertility.

Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011

Gestione dell'ipertiroidismo in gravidanza

La forma più comune di ipertiroidismo in gravidanza è **l'IPERTIROIDISMO GRAVIDARUM TRANSITORIO** legato alla betaHCG (1-3% gravidanze). Nelle prime settimane di gestazione. Si associa a iperemesi. Ben tollerato

Tale forma va in diagnosi differenziale con **Morbo di Basedow** (0.2% donne in età fertile). In chi ha un noto Morbo di Basedow è necessario ottenere un ottimale controllo della funzione tiroidea prima del concepimento.

I rischi sono: tachicardia fetale, gozzo fetale, riduzione della crescita fetale, idrope fetale, aborto/parto pretermine/complicanze del parto

Nel pre-concepimento considerare le diverse opzioni terapeutiche (terapia farmacologica, radioiodio o chirurgia)

Farmaci: il farmaco di scelta durante la gravidanza è il **PTU**. Poiché i farmaci tireostatici (anche il PTU) sono **potenzialmente teratogeni** è fondamentale cercare di ottenere la sospensione il più precocemente possibile.

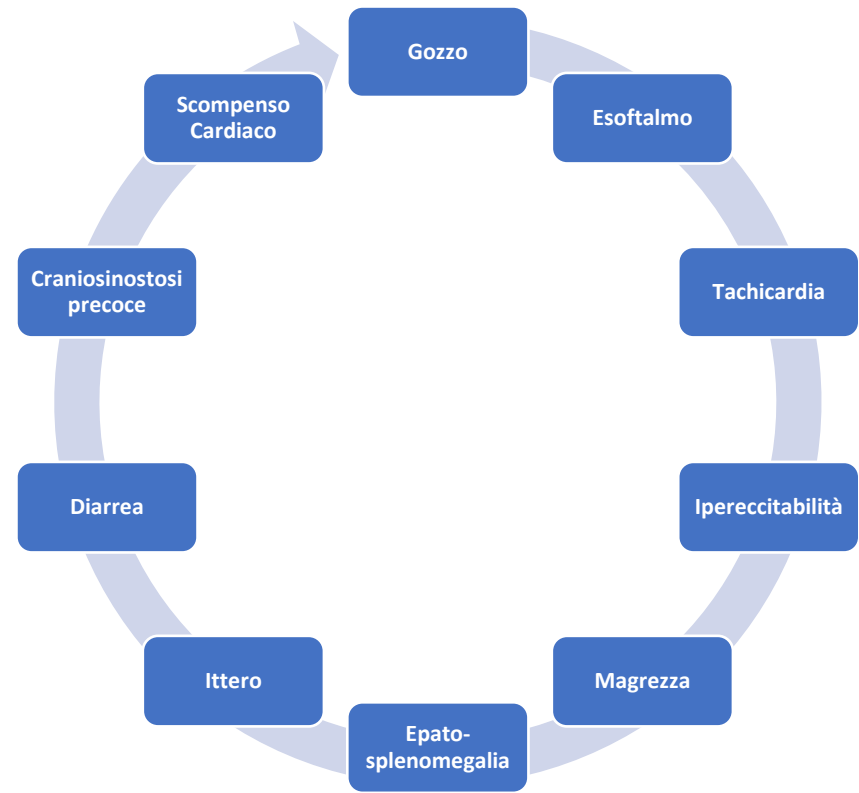
Disordini tiroidei: outcome ostetrici e neonatali

Gravidanza

- Abortività
- Parto pretermine
- Ipertensione gestazionale/
Preeclampsia
- Scompenso cardiaco materno
- Distacco di placenta
- MEF
- IUGR
- Ipertiroidismo fetale
- Ipotiroidismo fetale
- Malformazioni congenite?

Complicanze ipertiroidismo





Ipotiroidismo: epidemiologia

επιδημιολογία

Prevalenza nella popolazione femminile in
età riproduttiva

0.5- 4%



Nelle donne infertili :24%

POPPE K, VELKENIERS B, GLINOER D. Thyroid disease and female reproduction. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66: 309-321

Ipotiroidismo

Disturbi del ciclo

3



Piu' frequenti rispetto
alla popolazione
generale



Ipotiroidismo

Number (%) of patients and type of menstrual disturbance in hypothyroid patients before and after thyroxine treatment and in normal controls.



Type of menstrual disturbance	Normal controls (n = 124)		Hypothyroid patients (n = 171)			
			Before LT ₄		After LT ₄	
	n	%	n	%	n	%
Oligomenorrhea	12	67.0	17	42.5	8	50
Amenorrhea	—	—	5	12.5	1	6
Polymenorrhea	1	5.5	—	—	—	—
Hypomenorrhea	3	16.5	6	15.0	4	25
Hypermenorrhea/menorrhagia	2	11.0	12	30.0	3	19
Total	18	8.4	40	23.4 ^a	16	9.3

^a Statistically significant percentage in comparison with that of normal controls; $P < .001$.

Krassas GE et al. Thyroid Disease and female reproduction. Fert Steril 2000

Ipotiroidismo



DA
RICORDARE!

Fondamentale trattarlo per ripristinare
e/o regolarizzare l'ovulazione



- ❖ Il dosaggio del TSH è raccomandato a tutte le donne infertili.
- ❖ E' utile trattare tutte le donne con riscontro di franco ipotiroidismo.

2017 A.T.A. Guidelines

THYROID

IPOTIROIDISMO SUBCLINICO:

VALORI DI TSH COMPRESI TRA 4.0 E 10.0 mUI/L E
LIVELLI NORMALI DI T3 E T4.

POTENZIALI RISCHI

- *Aumento del colesterolo*
- *Aterosclerosi*
- *Ipertensione*
- *Infertilità e aborto*



COMPLICANZE DELL'IPOTIROIDISMO IN GRAVIDANZA

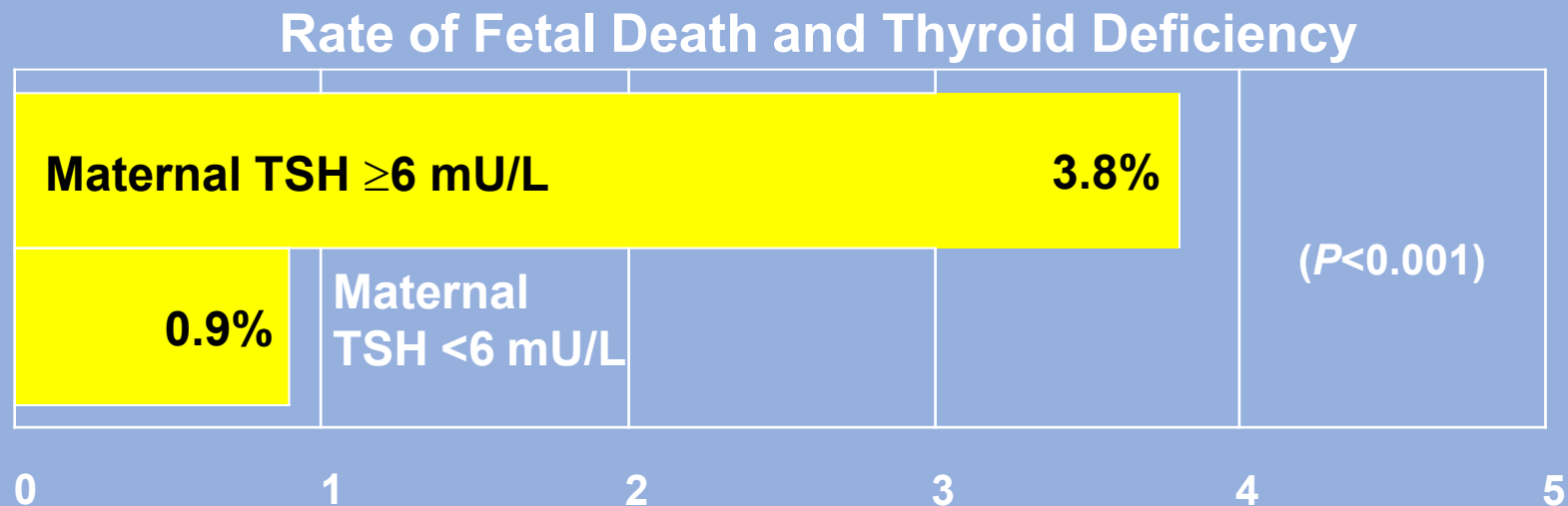
Complicanze	Ipotiroidismo franco	Ipotiroidismo subclinico
Ipertensione gravidica (con o senza preeclampsia)	21%	15%
Distacco placentare	5%	0%
Basso peso alla nascita	16,6%	8,7%
Nascita di feto morto	6,6%	1,7%
Malformazioni congenite	3,3%	0%
Emorragia post-partum	6,6%	3,5%

(Dati tratti da: Davis LE et al. Obstetrics and Gynecology 1988; Leung AS et al., Obstetrics and Gynecology 1993; Montoro M et al., Annals Internal Medicine 1981)

Consequences of Mild Hypothyroidism

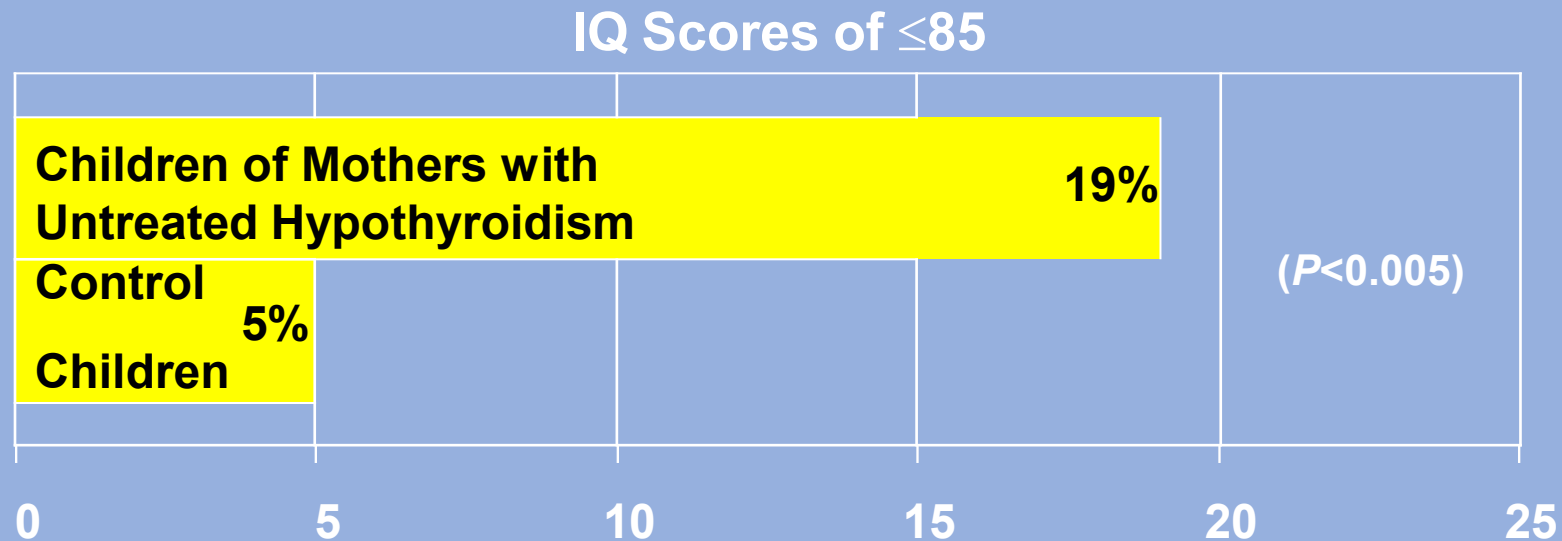
Fetal Death

- TSH ≥ 6 mU/L in 2.2% of mothers with singleton pregnancies (n = 9403)
- Fetal death rate 4x greater with high TSH
- Other pregnancy complications were equivalent



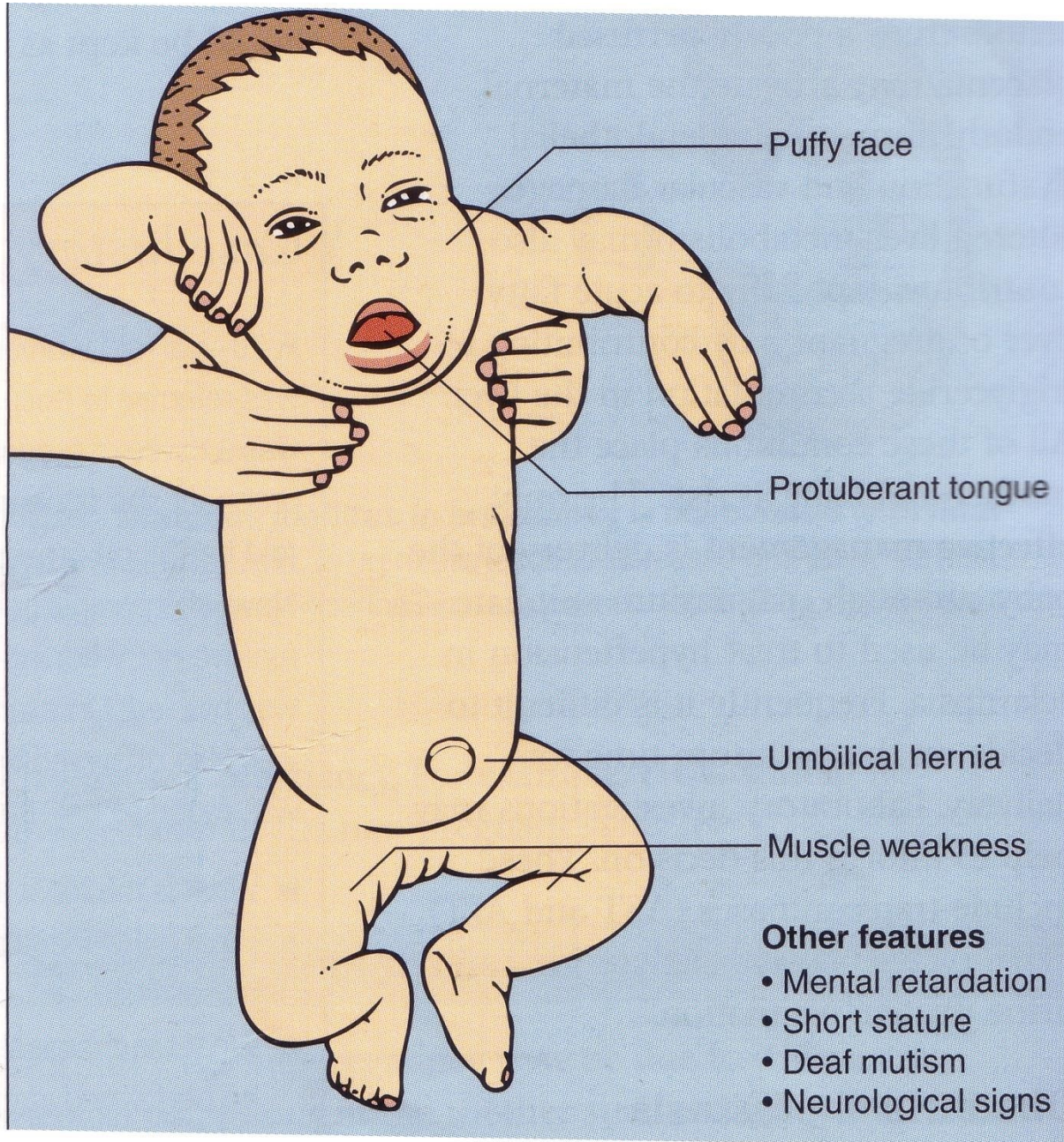
Consequences of Mild Hypothyroidism Fetal Brain Development

- **Children of women with untreated hypothyroidism during pregnancy:**
 - Averaged 7 points lower on IQ testing*
 - Had a significant percentage (19%) of IQ ≤ 85



*Full-scale Wechsler Intelligence Scale for Children.

Haddow JE, et al. *N Engl J Med.* 1999;341:549-555.



Carenza di IODIO nello sviluppo è causa di CRETINISMO

Gli ormoni tiroidei sono richiesti durante lo sviluppo del cervello:

- Agiscono sulla migrazione e differenziamento delle cellule nervose
- Sulla sinaptogenesi
- Sulla sintesi della mielina

Agendo sul cervello adulto modulano il comportamento



Donne infertili con ipotiroidismo subclinico che devono sottoporsi a trattamenti di fecondazione assistita in vitro dovrebbero essere trattate con Levotiroxina con l'obiettivo di mantenere la concentrazione di TSH <2.5 mU/L.



Nessuna evidenza conclusiva che dimostri che la terapia con LT4 migliori i tassi di gravidanza nei trattamenti di riproduzione assistita in donne normotiroidiche positive per TPO-Ab.



Iperteroidismo

- ❖ Ipoposia
- ❖ Astenospermia
- ❖ Oligozoospermia



- ❖ Teratozoospermia

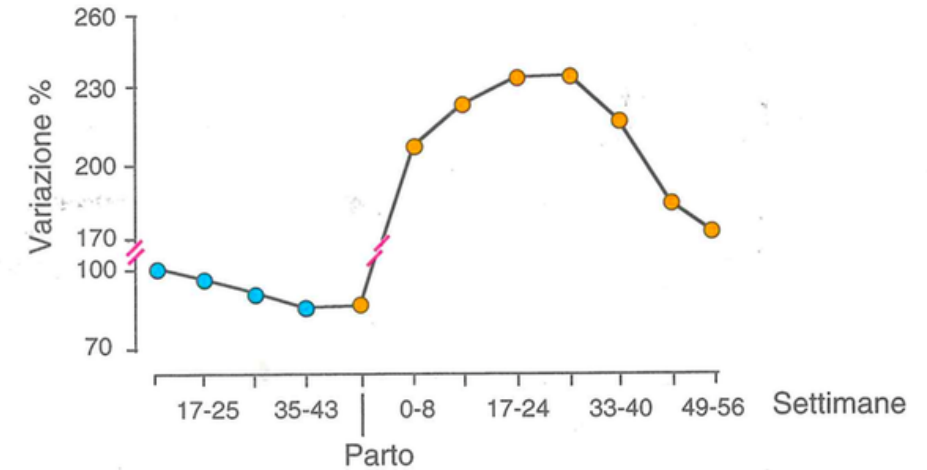
Ipotiroidismo

TIROIDITE POST-PARTUM è una forma di tiroidite autoimmune senza dolore (TPP)

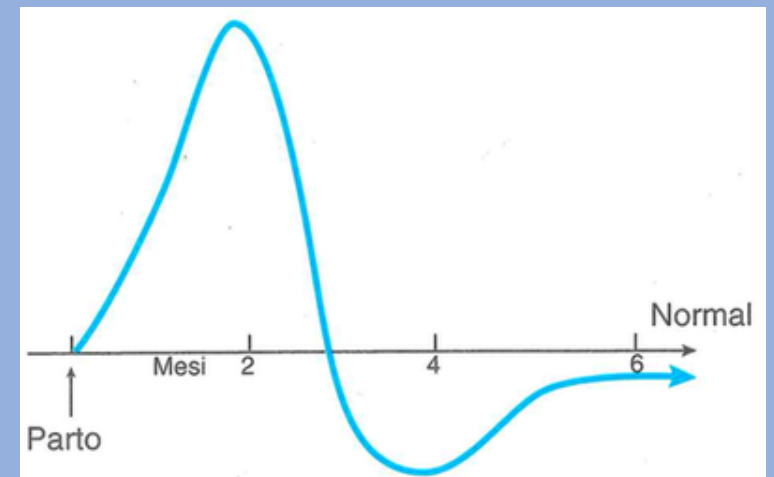
- Occorre nel 5-9% dei post-partum entro 6/12 mesi dalla fine della gravidanza
- Può insorgere dopo un'interruzione spontanea o volontaria di gravidanza e tende a ripresentarsi nelle gravidanze successive
- Incidenza è 3 volte più alta nelle diabetiche di tipo 1
- Il 50% delle gravide che sono positive per gli AbTPO nel primo trimestre di gravidanza , sviluppa una TPP
- Associata ai fenotipi HLA-DR3, DR4 e DR5

Tiroidite post-partum

- Avviene più spesso in pazienti con disturbi autoimmuni e riflette l'effetto *rebound* del sistema immunitario dopo nove mesi di immunotolleranza.
- In queste donne è raccomandato un dosaggio del TSH dopo il secondo mese dal parto e/o in caso di disturbi.
- Di solito si ha una prima fase di tireotossicosi per tiroidite di tipo distruttivo. Si può utilizzare il beta-bloccante per la tachicardia. Si risolve entro 2 mesi circa poi generalmente compare la seconda fase di ipotiroidismo che resta permanente nel 10-20%.

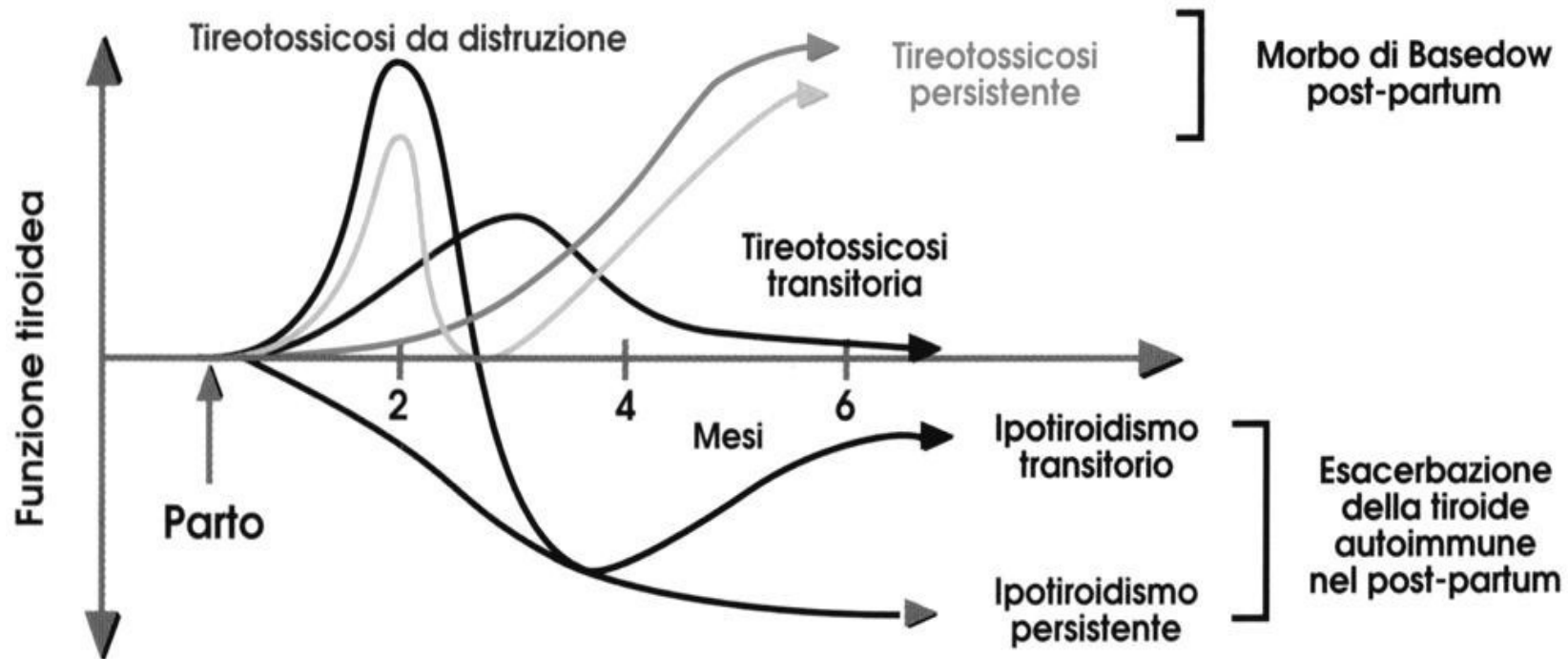


▲ **Figura 3.51.** Variazione percentuale del tasso degli anticorpi anti-microsomiali nella gravidanza e nel periodo post-partum. [Da Betterle C., *Le malattie autoimmuni*, II ed., Piccin Nuova Libreria, 2017]



▲ **Figura 3.52.** Livelli di FT4 nelle pazienti con tiroidite post-partum. [Da Betterle C., *l.c.*]

SPETTRO DELLE MALATTIE TIROIDEE NEL POST-PARTUM

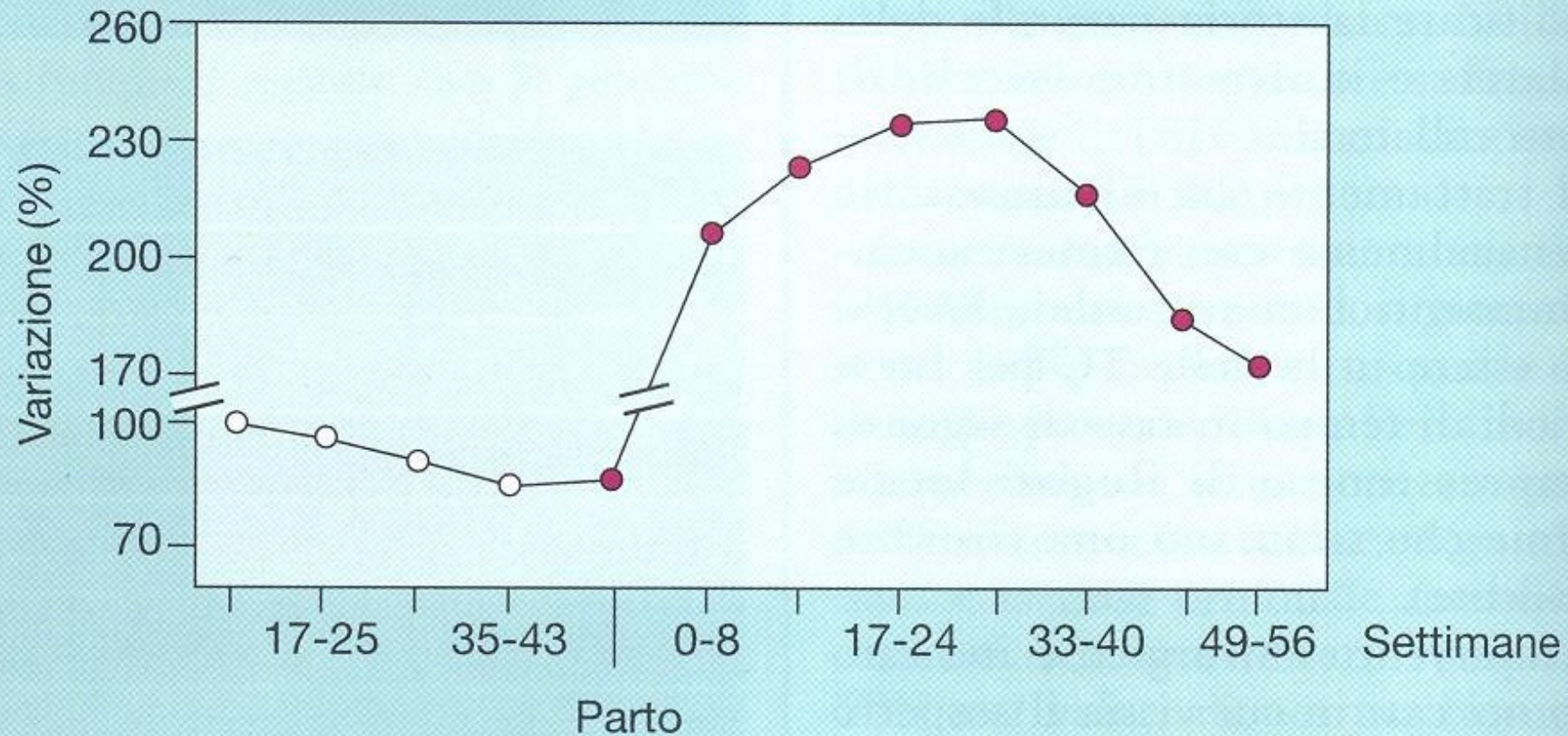


Grazie!



conclusioni

ANDAMENTO DEL TITOLO ANTICORPALE ANTI-TIROIDE IN GRAVIDANZA



tiroidi

La **tiroide** è una ghiandola endocrina localizzata nella parte anteriore del collo, inferiormente alla laringe.

Essa presenta una forma a farfalla, costituita da due **lobi**, collegati da una porzione intermedia detta **istmo**

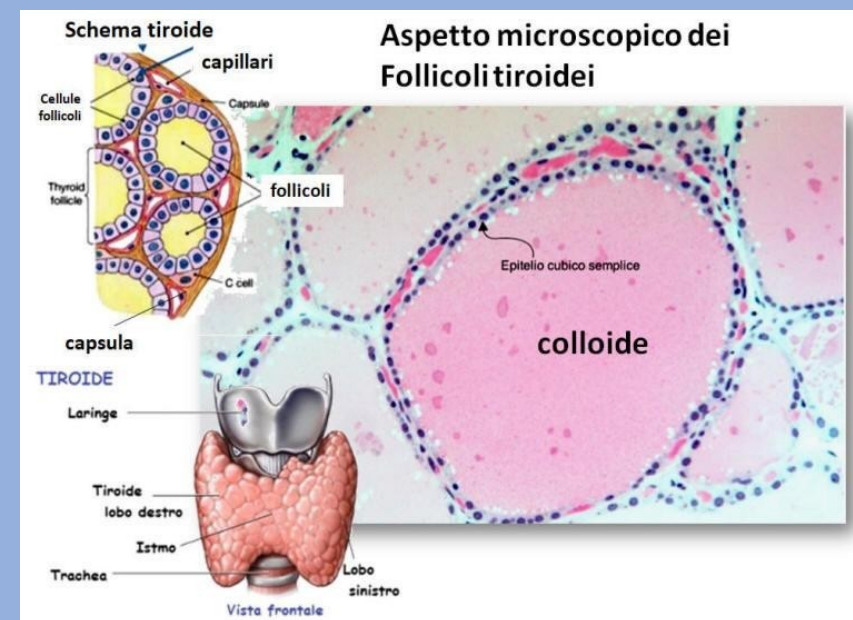
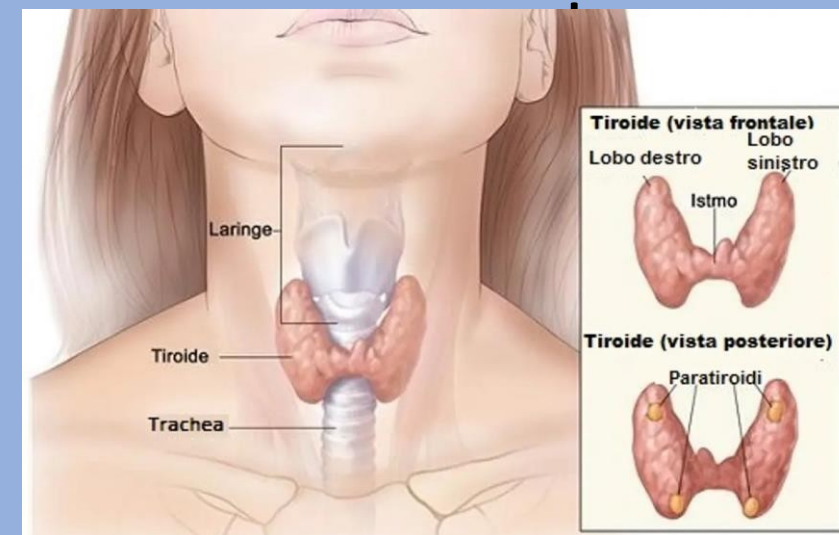
Presenta una notevole variabilità di peso e dimensioni che dipendono dall'età, dal sesso e dall'ambiente in cui si vive (es. dalla dieta). La ghiandola è in media più grande nelle donne e aumenta le proprie dimensioni in gravidanza.

La tiroide è di colore rosso bruno dovuto all'intensa vascolarizzazione ed è rivestita da una sottile capsula connettivale fibrosa che ricopre il parenchima ghiandolare. La capsula invia all'interno dell'organo tralci di tessuto connettivo che suddividono l'organo in aree irregolari, i **lobuli**, e offrono passaggio a vasi e nervi.

Il parenchima ha una struttura follicolare e contiene milioni di strutture sferoidali cave dette **follicoli** le cui pareti sono costituite da un epitelio cubico semplice che poggia su una lamina basale.

Nelle cavità follicolari è contenuto un materiale amorfo, la **colloide**, costituita da **tireoglobulina**, precursore degli ormoni tiroidei

- All'interno delle cavità follicolari vengono immagazzinati gli ormoni tiroidei prima di essere immessi in circolo



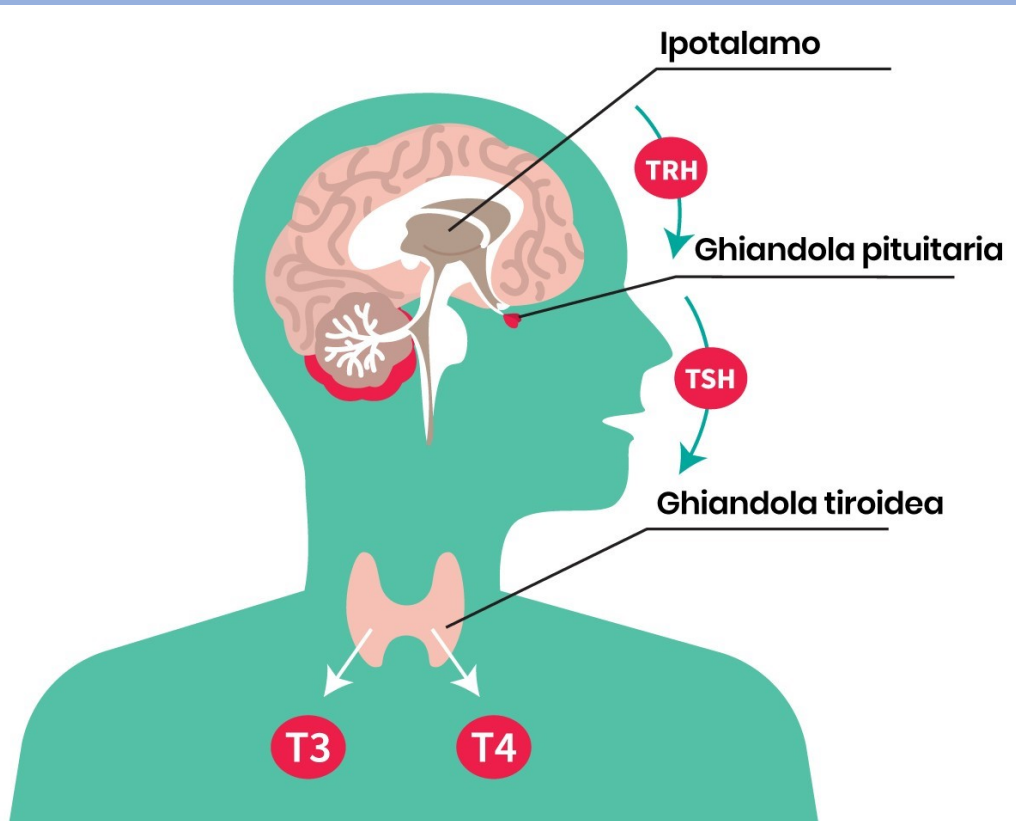
del'attività della tiroide

L'attività della tiroide è controllata dall'ipotalamo e dall'ipofisi.

Il rilascio di ormoni tiroidei nel sangue è regolato dal **fattore ipotalamico TRH** e dalla **tropina adenoipofisaria TSH** mediante un meccanismo di feedback negativo

La diminuzione, infatti, di ormoni tiroidei nel sangue stimola la produzione nell'ipotalamo del fattore di rilascio della tireotropina (TRH), il quale, a sua volta, stimola il rilascio di TSH da parte dell'adenoipofisi.

L'aumento della quantità di TSH nel sangue stimola i tireociti a produrre T3 e T4 e il conseguente aumento di ormoni tiroidei nel sangue agisce sia sull'ipofisi, inibendo la liberazione di TSH, sia sull'ipotalamo bloccando la secrezione del TRH.



Per sintetizzare i propri ormoni la tiroide ha bisogno di:

- **iodio**, contenuto nel sale marino, in particolare in quello iodato, nel pesce e in molti frutti di mare. Il fabbisogno giornaliero per la sintesi degli ormoni tiroidei è di circa 150 microgrammi
- **selenio**, minerale con azione antiossidante che agisce come cofattore enzimatico nella conversione di T4 in T3. Presente nei pesci e nei frutti di mare, nella frutta secca, nel lievito di birra e nelle verdure (broccoli, cavoli, aglio, cipolle)
- **tirosina**, un amminoacido che l'organismo può sintetizzare a partire dalla fenilalanina, amminoacido essenziale contenuto negli alimenti proteici (carne, pesce, uova e legumi)

Thyroid diseases and gender

Roberto Castello¹, Marco Caputo²

¹Department of Internal Medicine, University and City Hospital, Verona; ²Villa Salus Hospital, Venezia Mestre, Italy. Received 11 March 2019; accepted 3 July 2019

SILVIA SAVASTANO
ANNA MARIA COLAO

CAPITOLO 7

LA TIROIDE CHE SI AMMALA
DI PIÙ È FEMMINILE

147

ENDOCRINOPATIE e GENERE = **Patologie tiroidee**

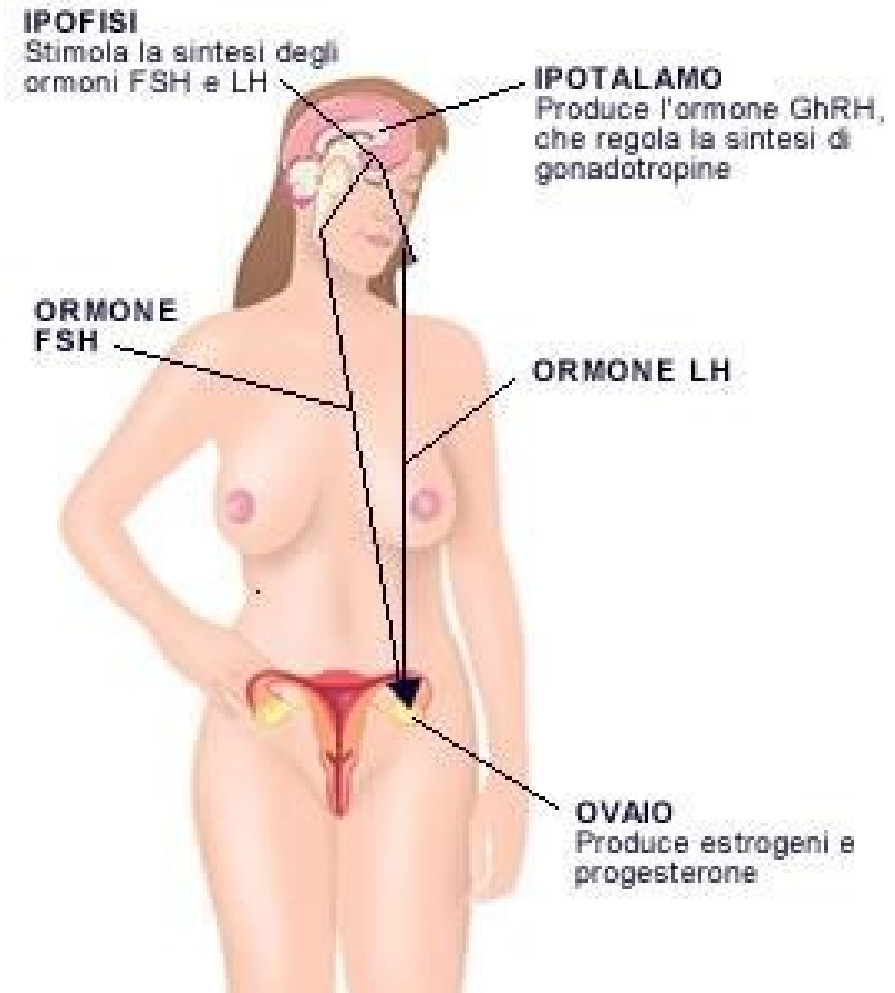
- Si dice che la patologia tiroidea sia donna ed infatti colpisce le donne 5-8 volte di più che gli uomini
- Approssimativamente 1 donna su 8 sviluppa una patologia tiroidea nel corso della vita
- Le donne, dal 5 all' 8 % sviluppano una patologia tiroidea entro 6 mesi dalla gravidanza
- La patologia tiroidea cresce progressivamente nelle varie fasce di età della donna, fino a raggiungere la massima diffusione tra i 55 e 65 anni di vita
- Poiché fisiologiche modificazioni ormonali accompagnano tutta la vita della donna , a partire dalla pubertà fino alla senescenza, con particolare rilevanza nel periodo delle gravidanze, dell'allattamento e della menopausa, le patologie tiroidee sono presenti e sono più frequenti rispetto al sesso maschile praticamente in qualunque fascia di età
- La comparsa preferenziale di malattie della tiroide nel sesso femminile trova spiegazione anche per un altro fattore determinante, che è rappresentato dalla maggiore predisposizione delle donne ad andare incontro a patologie del sistema immunitario e in particolare a patologie autoimmuni.

Disturbi del ciclo

❖ ↑ sensibilità al GnRH

❖ ↑ LH e SHBG

❖ ↑ Estrogeni



Tanaka T et al. Gonadotropin response to luteinizing hormone releasing hormone in hyperthyroid patients with menstrual disturbances. *Metabolism* 1981;30:323-6.

Akande EO, Hockaday TD. Plasma oestrogen and luteinizing hormone concentrations in thyrotoxic menstrual disturbance. *Proc R Soc Med* 1972;65:789-90.

Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31:702-55.

Tabella 3.24. Diagnosi differenziale tra il morbo di Basedow e la fase di ipertiroidismo nella tiroidite post-partum

	Morbo di Basedow	Tiroidite post-partum
Durata	Persistente	Transitoria (1-2 mesi)
Sintomatologia	Segni clinici e sintomi da ipertiroidismo	Pauci-sintomatiche
Ac anti recettore del TSH	Presenti	Assenti
Rapporto FT3/FT4	Elevato	Basso
Vascolarizzazione tiroidea	Fortemente incrementata	Non aumentata
Captazione del Radioiodio (non praticabile nelle pazienti che allattano)	Up-take aumentato	Up-take minimo o assente
Segni e sintomi di accompagnamento	Oculopatia Mixedema pretibiale	Nessuno
Terapia	Necessaria	Non necessaria

CLASSIFICAZIONE DELLE TIROIDITI

Tiroiditi acute:

Suppurative

Non-suppurative

Parassitarie

Tiroiditi subacute virali

(Tiroidite di De Quervain)

Tiroiditi croniche

Tiroidite di Hashimoto

Mixedema idiopatico

Tiroidite asintomatica

Hashitossicosi

Tiroidite post-partum

Tiroidite silente

Tiroidite di Riedel

Malattia di Graves-Basedow

Altre tiroiditi

Radianti

Da farmaci

Classificazione delle tiroiditi croniche

Con gozzo

TIROIDITE DI HASHIMOTO

Varianti:

- Ipercellulare**
- Fibrosa**
- Tiroidite diffusa o multifocale**
- Fibrosi con scarsa flogosi**

Classificazione delle tiroiditi croniche

Senza gozzo

**TIROIDITE ASINTOMATICA
MIXEDEMA IDIOPATICO**

Varianti cliniche

Del giovane

Dell'adulto

Tiroidite silente

Tiroidite post-partum

Hashitossicosi

Prevalenza delle tiroiditi croniche

	Femmine	Maschi
Tiroidite di Hashimoto	2%	0.2%
Mixedema idiopatico	1.4-2%	0.1-0.2%
Tiroidite asintomatica		
< 45 anni	8%	2%
> 45 anni	12-15%	2%

Frequenza degli autoanticorpi anti- tiroide nelle tiroidi croniche

	TPOAb e/oTGAb	Anti-T3 Anti-T4	Anti-recettore del TSH		
			Legante	Bloccante	Stimolante
T.Hashimoto	92-99%	9%	7-15%	12%	+/-
Mixedema idiop.	85-90%	3.3%	26	38%	-
Tiroidite asint.	95%	-	-	-	-
Ipotiroidismo congenito	+*	-	-	+*	-
M.Basedow	80-85%	-	-	-	80-85%

Disordini tiroidei: outcome ostetrici e neonatali

Gravidanza

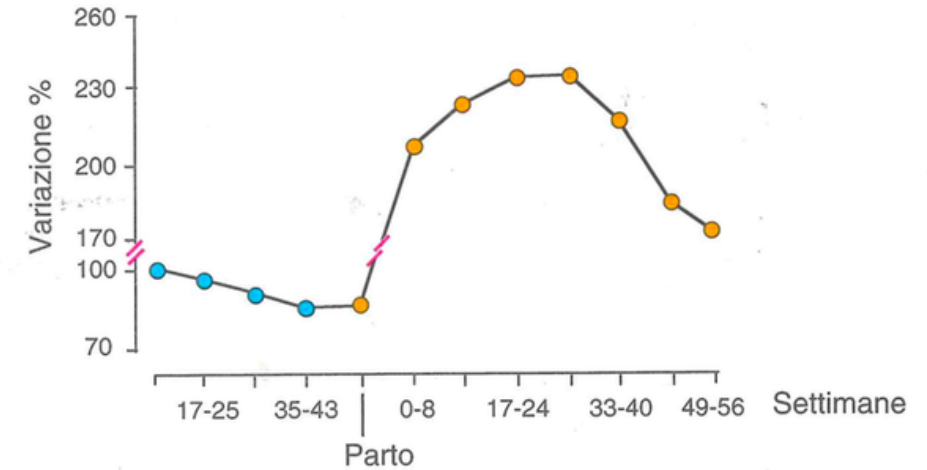
- Abortività
- Ipertensione gestazionale/
Preeclampsia
- Distacco di placenta
- MEF
- LBW
- Parto pretermine

Complicanze
ipotiroidismo

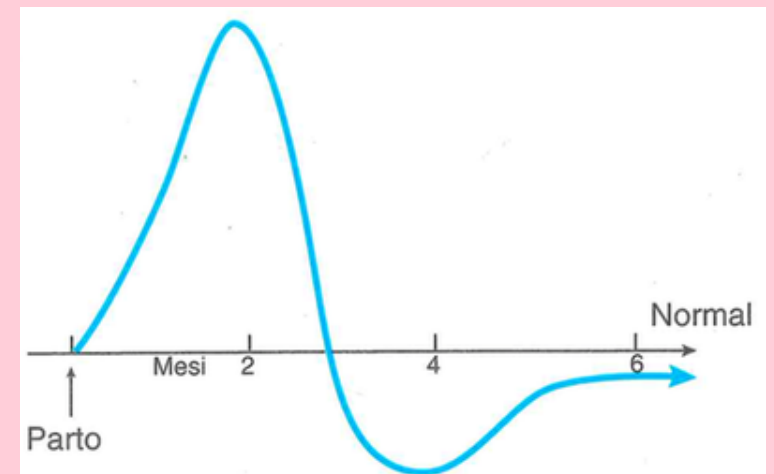


Tiroidite post-partum

- Disfunzione che si verifica nel 1° anno dopo il parto.
- Avviene più spesso in pazienti con disturbi autoimmuni e riflette l'effetto *rebound* del sistema immunitario dopo nove mesi di immunotolleranza.
- In queste donne è raccomandato un dosaggio del TSH dopo il secondo mese dal parto e/o in caso di disturbi.
- Di solito si ha una prima fase di tireotossicosi per tiroidite di tipo distruttivo. Si può utilizzare il beta-bloccante per la tachicardia. Si risolve entro 2 mesi circa poi generalmente compare la seconda fase di ipotiroidismo che resta permanente nel 10-20%.



▲ **Figura 3.51.** Variazione percentuale del tasso degli anticorpi anti-microsomiali nella gravidanza e nel periodo post-partum. [Da Betterle C., *Le malattie autoimmuni*, II ed., Piccin Nuova Libreria, 2017]



▲ **Figura 3.52.** Livelli di FT4 nelle pazienti con tiroidite post-partum. [Da Betterle C., *l.c.*]

Tabella 3.24. Diagnosi differenziale tra il morbo di Basedow e la fase di ipertiroidismo nella tiroidite post-partum

	Morbo di Basedow	Tiroidite post-partum
Durata	Persistente	Transitoria (1-2 mesi)
Sintomatologia	Segni clinici e sintomi da ipertiroidismo	Pauci-sintomatiche
Ac anti recettore del TSH	Presenti	Assenti
Rapporto FT3/FT4	Elevato	Basso
Vascularizzazione tiroidea	Fortemente incrementata	Non aumentata
Captazione del Radioiodio (non praticabile nelle pazienti che allattano)	Up-take aumentato	Up-take minimo o assente
Segni e sintomi di accompagnamento	Oculopatia Mixedema pretibiale	Nessuno
Terapia	Necessaria	Non necessaria

Le **patologie tiroidee** sono 5 volte piu' frequenti nella popolazione femminile rispetto agli uomini.



Table 1. Causes of thyroid disease

Hypothyroidism

Primary hypothyroidism

Autoimmune disease

- Atrophic thyroiditis
- Hashimoto's thyroiditis

Iatrogenic

- Radioiodine therapy
- Thyroidectomy
- Antithyroid drugs

Transient

- Subacute (de Quervain's) thyroiditis
- Postpartum thyroiditis

Iodine deficiency

Secondary hypothyroidism

- Pituitary failure
- Pituitary tumour

Tertiary hypothyroidism

- Hypothalamic failure
-

Hyperthyroidism

Autoimmune

- Grave's disease

Toxic nodular

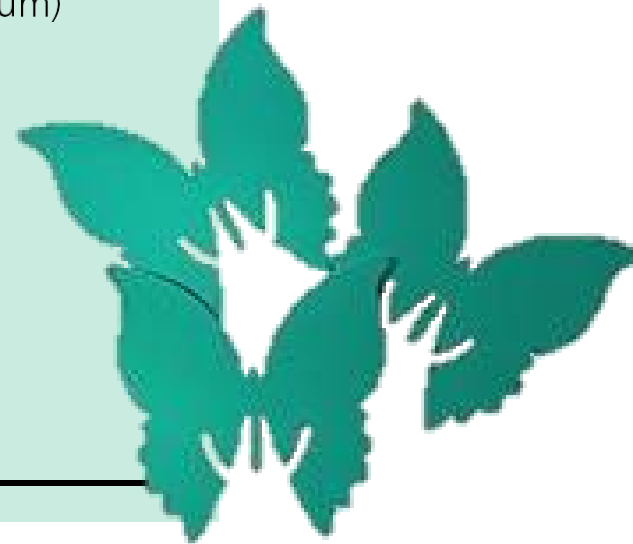
Goitre

Toxic adenoma

Subacute thyroiditis

Iodine therapy

Drugs (amiodarone,
lithium)



CARENZA IODICA: UN PROBLEMA ATTUALE

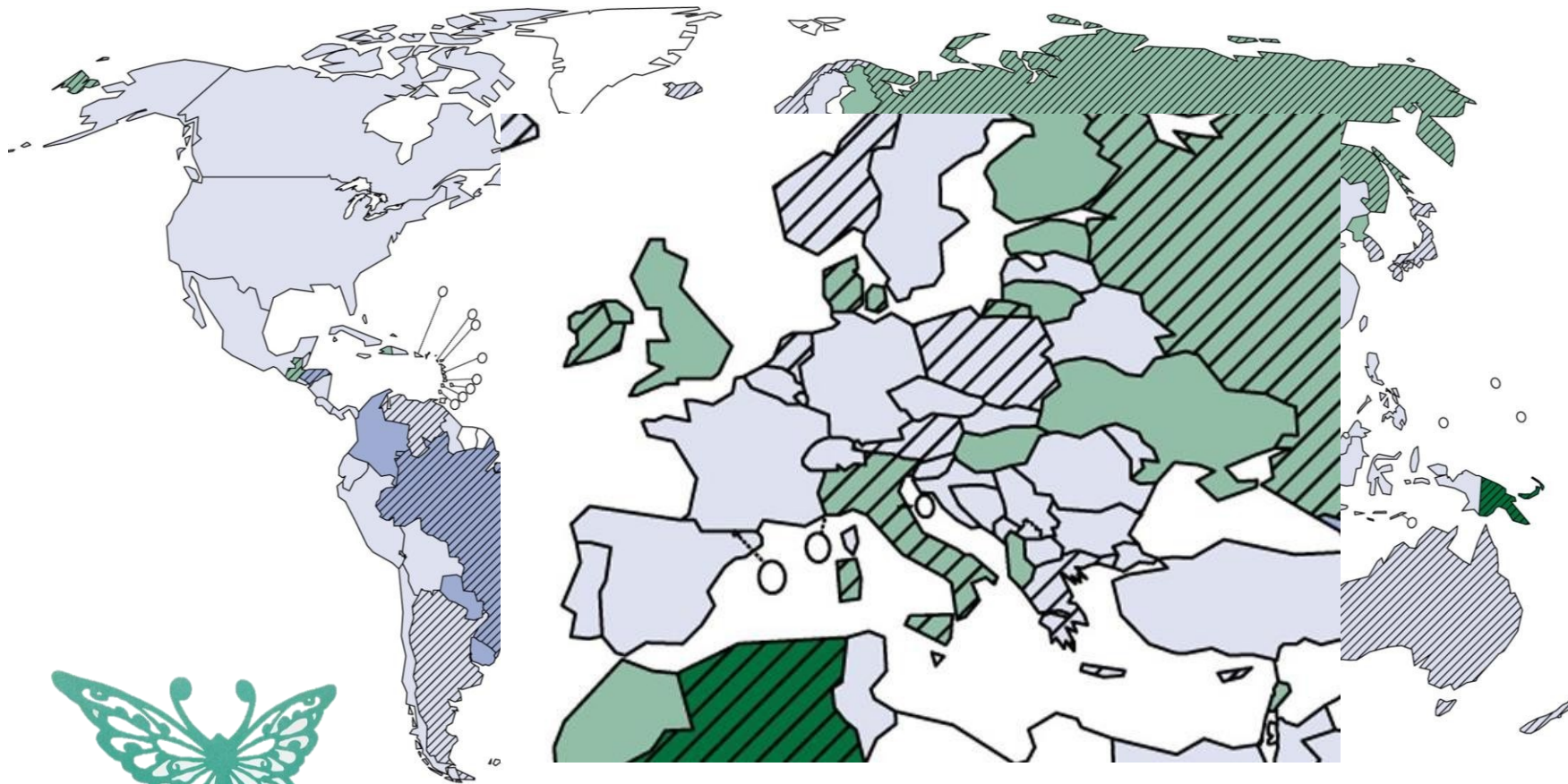


Queste alterazioni dell'asse
ipotalamo-ipofisi-ovaio non
sembrano però sempre
compromettere la funzione follicolo-
ovulatoria.

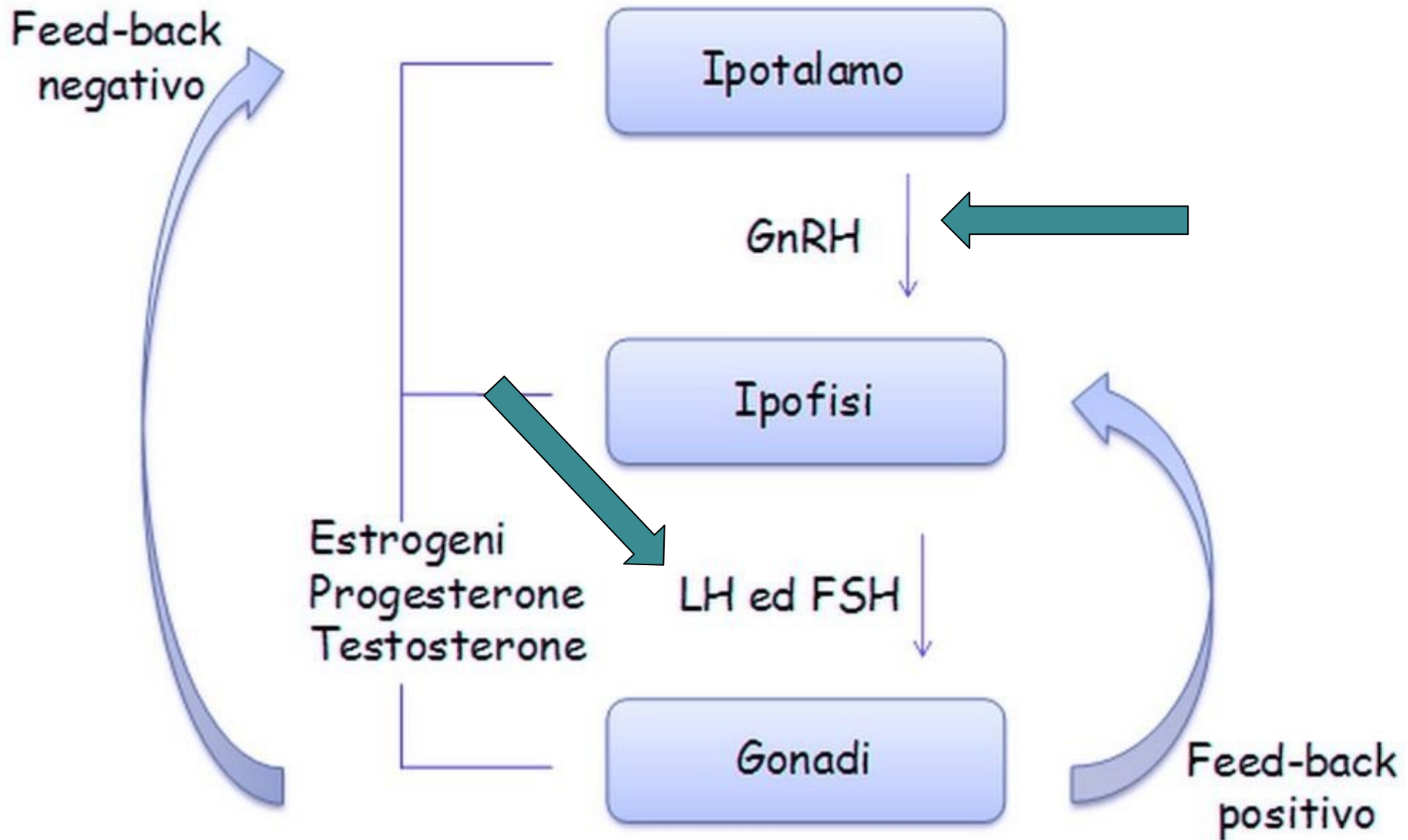


Kakuno Y, Amino N, Kanoh M, Kawai M, Fujiwara M, Kimura M, et al.

~~Menstrual disturbances in various thyroid diseases. Endocr J 2010;57:1017-22.~~



- Moderate iodine deficiency (UIC 20–49 $\mu\text{g/L}$)
- Mild iodine deficiency (UIC 50–99 $\mu\text{g/L}$)
- Adequate iodine nutrition (UIC 100–299 $\mu\text{g/L}$)
- Excess iodine intake (UIC ≥ 300 $\mu\text{g/L}$)
- Subnational
- No data



ENDOCRINOPATIE E GENERE

- Tra le discipline mediche, l'Endocrinologia è quella che rientra a maggior diritto nelle tematiche inerenti la medicina di genere.
- Gli ormoni ,infatti, determinano il sesso, ma il loro ruolo è ben più complesso.
- E' ormai chiaro che l' EPIDEMIOLOGIA delle malattie, le MANIFESTAZIONI CLINICHE , la STORIA NATURALE e la RISPOSTA ALLA TERAPIA , possono essere molto diverse nel genere maschile e nel genere femminile.
- In base a queste premesse, non ci meravigliamo se le più diffuse malattie endocrinologiche, ovvero le Tireopatie e il Diabete, presentano delle spiccate differenze di genere.
- NOOOOOO

ENDOCRINOPATIE e GENERE = **Patologie tiroidee**

NEOPLASIE TIROIDEE

Esiste una chiara associazione tra tumore della tiroide e tumore della mammella , è questo conferma ancor di più l'importanza degli estrogeni nella patogenesi della neoplasia tiroidea .

Numerosi studi hanno evidenziato ,negli ultimi anni , che le donne con neoplasia tiroidea sviluppata in età fertile hanno maggior rischio di sviluppare in età più avanzata una neoplasia della mammella.

ATA sottolinea il fatto che le donne sono maggiormente esposte rispetto agli uomini , a sviluppare malattie proliferative della tiroide..

Il rischio aumenta anche quando sono utilizzate terapie estrogeniche a scopo terapeutico , e il rischio decresce dopo la menopausa.

IPOTIROIDISMO PRIMARIO

Differenze di genere in termini di richiesta di dosaggio di L-tiroxina come terapia sostitutiva .

Le donne necessitano di dosaggi più elevati , sia in pre che post menopausa , rispetto agli uomini.

IPERTIROIDISMO

Nessuna differenza nel dosaggio della terapia tireostatica tra donne e uomini.

NEOPLASIE TIROIDEE E GENERE

CARCINOMA PAPILLARE

- Meccanismo patogenetico degli estrogeni non ancora completamente chiarito; verosimilmente effetto non diretto sul tireocita , ma tramite la stimolazione dell'asse GH/IGF-1
- Associazione tra carcinoma della tiroide e carcinoma mammario quindi ruolo degli estrogeni
- Le donne con neoplasia della tiroide sviluppata in età fertile , hanno un maggior rischio di avere , in età più avanzata , una neoplasia della mammella
- Rischio aumentato anche quando sono utilizzate terapie estrogeniche a scopo terapeutico , e il rischio decresce dopo la menopausa .

